



TITLE:

## 第23回 京大癌研究会

AUTHOR(S):

---

CITATION:

第23回 京大癌研究会. 日本外科宝函 1987, 56(1): 85-87

ISSUE DATE:

1987-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204002>

RIGHT:

## 第23回 京大癌研究会

主 題：「癌化学療法の基礎と臨床」

日 時：昭和61年8月28日（木）午後3時～6時

場 所：京大会館 101号

### 1) Cisplatin を含む制癌剤併用療法の効果—Checker Board Analysis による検討

胸部研一内 李 啓 充, 久世 文幸  
制癌剤併用の効果を *in vitro* で検討する際には、個々の制癌剤の dose-response curve に基づいたモデルを用いる必要がある。A549 肺癌株を用い、Cisplatin を含む制癌剤併用の効果を Checker Board Analysis により検討したところ、ADR, MMC, 5 FU, VP-16 は Cisplatin とほぼ相加的な効果を示した。また殺細胞効果を示さない濃度での制癌剤の併用は、Cisplatin の効果を増強しなかった。VCR と Cisplatin との併用は拮抗作用を示し、同様の傾向は、NC 65 腎細胞癌株、HT 29 結腸癌株においても認められた。L1210などの白血病細胞株では Cisplatin と VCR とは相乗作用を示すといわれているが、細胞の焼類によって制癌剤併用の効果が異なる可能性がある。

### 2) 甲状腺大細胞性未分化癌に対するシスプラチンの使用経験

第2内科 井上 大輔, 赤水 尚央  
井村 裕夫  
分子病診療学 森 徹

甲状腺大細胞性未分化癌は、予後の極めて悪い疾患である。最近有用性報告が散見される CDDP を44才女性例に投与し、臨床経過を観察した成績を報告した。自覚症状発現約1カ月で来院したが、既に胸腔内、上胸部皮下に浸潤を認め、手術不能であった。CDDP は  $60 \text{ mg/m}^2$  の投与量で、4w 毎3クール投与し、ADM, X 線照射、温熱療法等を併用した。副作用予防のため Metoclopramide 大量を含む対策を講じ、大過なく CDDP 療法を行ないえたが、乏尿、尿細管障害、肺障害が一過性にみられ、ADM の併用時には呼吸困難がみられた。加療により腫瘍縮少がみられたが、最

終的には全身転移にて死亡した。末期に白血球増多、 $\text{Ca}^{2+}$  上昇がみられた。より短期間大量投与の施行が望ましいと考えられた。

### 3) 進行腎癌に対する Adoptive immunotherapy の試み

泌尿器科 金丸 洋史, 飛田 収一  
西尾 恭規, 岡田謙一郎  
吉田 修

腎細胞癌の治療における adoptive immunotherapy の有効性を検討する目的で、腎癌腫瘍株に対する Lymphokine-activated killer (LAK) 細胞の *in vitro* 細胞傷害能を検討した。正常者と腎癌患者の末梢血より、Ficoll-Conray 法により単核細胞を分離し、RIL-2 存在下に3日間培養し LAK 細胞を誘導した。標的細胞として NK 感受性細胞株 K562、およびヒト腎癌細胞株 NC 65, ACHN を用いて4時間の  $^{51}\text{Cr}$  放出試験および48時間の Crystal violet 染色法にて細胞障害能を測定した。その結果、NK 抵抗性の腎細胞癌株に対し抗腫瘍活性をもった LAK 細胞が IL-2 存在下に短期間に誘導可能であることが示された。以上の結果に基づき現在われわれは、進行腎癌患者に対して IL-2 と LAK 細胞の adoptive transfer による clinical trial を進行中である。

### 4) 白血病および類縁疾患に対するビタミン $\text{D}_3$ の治療

第2内科 高橋 隆幸, 市場 茂樹  
奥野 芳章, 堺 祐二  
杉山 裕之, 井村 裕夫

活性型ビタミン  $\text{D}_3(\text{D}_3)$  による造血器悪性腫瘍の治療は近年始められたばかりで、その有効性はまだ明らかではない。今回、白血病および前白血病患者に対する治療として alfalcidol の単独投与を試みた。対

象: hypoplastic leukemia, hypoplastic APL, RARS, RAEB in I, CMMOL, 各1例でいずれも未治療の患者である。成績: 各症例に対し alfacalcidol 0.75~8  $\mu\text{g/day}$  の連続投与を行った。6  $\mu\text{g}$  以上の場合には高Ca血症を避けるため間欠投与を行った。hypoplastic leukemia で完全寛解に近い効果が認められ、その他 RARS で白血球数の上昇と輸血量の軽度の減少、CMMOL で白血球数および芽球の減少が認められた。他の2例では効果は認められなかった。D<sub>3</sub>による治療効果は大別して、異常 clone を抑制して正常 clone が回復する、異常 clone に分化誘導剤として働く、の二つが考えられ、前者には大量の D<sub>3</sub>(8-12  $\mu\text{g}$ ) が必要であるが、後者には比較的少量 (0.75~1  $\mu\text{g}$ ) が適当と思われた。

## 5) 遺伝子組換え型 Interleukin-2 の髄腔内投与の試み

脳神経外科 宮武 伸一, 山下 純宏  
徳力 康彦, 奥村 慎三  
西原 毅, 岩崎 孝一

悪性脳腫瘍に対する局所的養子免疫療法を行う前段階として、遺伝子組換え型 Interleukin-2 の髄腔内投与を犬および脳腫瘍患者で行い、その経時的濃度変化および安全性について検討した。rIL-2 の髄腔内投与では、犬およびヒトともに、長時間にわたり有効濃度を維持し得た。犬においては静脈内投与を行っても髄液内にその活性は出現しなかった。また犬において、200 unit の rIL-2 の脳脊髄腔内投与を行っても、炎症反応や神経細胞の変性は認めなかった。脳腫瘍患者の腫瘍摘出腔内に rIL-2 を投与すると、さらに長時間にわたり、その活性が検出された。ヒトにおける rIL-2 の脳脊髄腔内投与では、軽度の発熱と頭痛が認められることがあった。

本法は養子免疫療法の補助療法として有用な可能性のある投与方法であると考えられる。

## 6) インターフェロン $\alpha$ による CML の治療

第1内科 澤田 博義, 田畠 政郎  
内野治人

CML の病態は9番クロモソーム上の abl が22番クロモソームに転座し (ph<sup>1</sup>) bcr と、fusion gene を形成、

正常と異なる abl 蛋白が作られることが明確になり新たな展開をみせている。一方、治療に関しては blast crisis に対する VP 療法の有用性が認められる以外、進歩はみられなかったが最近インターフェロン $\alpha$  (IF- $\alpha$ ) の有用性が報告され ph<sup>1</sup> クロモソームの消失する症例が報告されている。我々は4例の CML 患者に IF- $\alpha$  を使用、2例に有効であったので報告する。症例1, 21才学生、発症当初 Busulfan 投与により脾腫は消失、末梢血も正常に control された。その後インターフェロン $\alpha$  3mu/day 1M 連日、3mu/w 9M 3mu $\times$ 2 5M 投与し、現在も良好に control されている。症例2, 56才事務職、Busulfan 19M 投与にて良好に control されていたが巨大胃腫瘍を併発、入院と同時に IF- $\alpha$  投与を行なった。IF- $\alpha$  3mu/day 1M 連日、その後 3mu $\times$ 2/w 14M で良好に control されている。他の2例は巨大脾腫を併なう初発例 (18才) と発症後 37M の移行期の症例 (47才) で IF- $\alpha$  3mu/day 1.5M 投与したが plt の減少のみがみられ、WBC、脾腫の control は出来なかった。現在有効例の ph<sup>1</sup> の推移を検討している。

## 7) 甲状腺癌の EGF レセプターの性状

第2内科 宮本ますみ, 須川 秀夫  
森 徹, 井村 裕夫

ヒト甲状腺細胞における Epidermal Growth Factor (EGF) 受容体の発現と疾患時の変動を検討した。方法は、各種疾患の初代培養細胞を、<sup>125</sup>I-EGF におよび各濃度 EGF と 20°C で 1 hr, incubation し、結合 <sup>125</sup>I をカウントし、Scatchard 解析をおこなった。その結果、ヒト甲状腺初代培養細胞には、親和性の異なる2種類の受容体が存在し、高親和性成分については、正常部で  $K_a = 7 \sim 8 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ ,  $C_{max} = 4 \sim 5 \times 10^4/\text{cell}$  程度、疾患別では、 $K_a$  値は正常部、Adenoma に比し分化癌で低値傾向、 $C_{max}$  は逆に分化癌で高値傾向が認められたが、有意の差は認められなかった。一方、パセドウ病では、正常部に比し、 $K_a$  値、 $C_{max}$  値とも低値であった。

なお preliminary な研究であるが、分化癌で親和性の低下を認めたとの報告はなく、今後その意義の検索を進めたい。

## 8) Anthracycline 細胞毒性の生化学的機序

小児科 谷沢 昭彦, 久保田 優  
松尾 直光, 秋山 祐一  
三河 春樹

Anthracycline 系抗癌剤の細胞毒性を mitotic death, interphase death という観点よりとらえ, Adriamycin (ADR) による interphase death について検討を加えた。

ヒト末梢血リンパ球, HL 60, MOLT 4 を用いて ADR で 6 時間処理後の殺細胞効果を調べたところ, リンパ球では  $10^{-4}$  M でもほとんど殺細胞効果を示さなかったが, MOLT 4 では  $10^{-6} \sim 10^{-5}$ , HL 60 では  $10^{-7} \sim 10^{-6}$  M より殺細胞効果を示しはじめた。また, ethidium bromide を用いた Birnboim らの方法により, ADR による DNA strand break を測定したところ,  $10^{-6}$  M ではリンパ球も break の増加を示したが, HL 60 により多い break を認めた。

次に strand break により活性化される pdy (ADP-Ribose) polymerase を介する suicide response の関与を調べた。HL 60 を用いた場合, 3-aminobenzamide, nicotinamide を ADR に同時に加えたところ, 6 時間後の殺細胞効果の減弱を認めた。しかし DNA strand break に変化は認めなかった。また  $10^{-6}$  M 添加によって細胞内 NAD, ATP の変化は認めなかった。このことは, DNA strand break の量そのものが, ADR による殺細胞効果を決定するものではない可能性を示すと考えられる。

## 9) グルタチオン合成阻害剤の chemosensitization に関する基礎的研究

京都大学医学部放射線科

筒井 一成, 小野 公二  
芝本 雄太, 西台 武弘  
高橋 正治, 阿部 光幸

(目的) グルタチオン (GSH) は cyclophosphamide (CYM), bleomycin (BLM), cisplatin (CDDP) の作用機

序に大きく関与している。今回我々は GSH 合成阻害剤 buthionine sulfoximine (BSO) を用い, 細胞内 GSH を下げることによりこれらの抗腫瘍効果がどの程度高められるかを実験腫瘍で検討した。(方法) BSO 併用群では線維肉腫 NFSa を尾静脈より注入された C3H/He マウスに, BSO 5m mole/kg, 12 時間毎 4 回皮下投与を行った後上記抗腫瘍剤を腫腔内投与した。BSO 非併用群では同様に抗腫瘍剤のみを投与した。一定期後の肺コロニー数を両群で比較検討した。(結果) BSO は CYM, BLM, CDDP すべての抗腫瘍効果を増強し, 50% 生存率における増感率は各々 1.3, 1.6, 1.7 であった。

## 10) Methotrexate/Hydroxyurea による Ara-CTP 代謝の Modulation

小児科 久保田 優, 谷沢 昭彦  
松尾 直光, 秋山 祐一  
三河 春樹

Methotrexate (MTX) 及び Hydroxyurea (HU) の Ara-cl Ara-CTP 代謝に与える影響を, 人白血病由来の Cell line を用いて検討した。細胞内 Ara-CTP は, pcA にて抽出後中和し, Anion-exchange column を用いた HPLC で測定した。

MTX は, T- 及び B-cell line 共, Ara-CTP の産生を増強したが, Ara-CTP の分解には影響が, 見られなかった。HU は, B-cell line に於て, Ara-CTP の産生を著明に亢進し, 又その分解を遅らせた。しかし, T-cell line には全く効果がなかった。Ara-C 同様, deoxycytidine kinase によりリン酸化される Ara-A 及び deoxyadenosine のリン酸化も, B-cell line で HU により促進することより, その機序は deoxycytidine kinase の activation が想定された。

本研究は, Ara-C と MTX/HU の臨床的相乗効果を説明するだけでなく, Ara-C 代謝の regulation を検討する生化学的 Model として重要と思われる。